

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



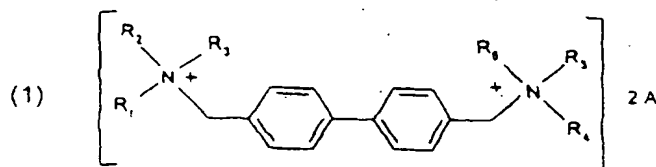
(11)

EP 1 191 016 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG(43) Veröffentlichungstag:
27.03.2002 Patentblatt 2002/13(51) Int Cl.7: **C07C 211/63**, A01N 33/12,
A61K 7/48, A61K 31/14,
A61P 31/04(21) Anmeldenummer: **01810884.5**(22) Anmeldetag: **13.09.2001**(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI(30) Priorität: **21.09.2000 EP 00810865**(71) Anmelder: **Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.
4057 Basel (CH)**(72) Erfinder:
• **Reinehr, Dieter**
79400 Kandern (DE)
• **Ochs, Dietmar**
79650 Schopfheim (DE)
• **Sauter, Hanspeter**
79650 Schopfheim (DE)
• **Hoffstetter, Fernand**
68730 Ranspach le Bas (FR)(54) **Neue Diquaternäre Ammoniumverbindungen**

(57) Beschrieben werden diquaternäre Ammoniumverbindungen der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_4 unabhängig voneinander C_4 - C_{16} -Alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_{10} -Alkyl,
 R_2 , R_3 , R_5 und R_6 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, und
 A ein monovalentes Anion, bedeuten.

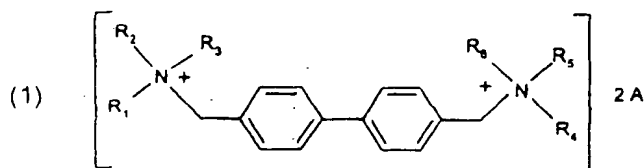
Die Verbindungen zeigen eine ausgeprägte Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien, ausserdem gegen Hefen, Schimmelpilze und Algen. Sie eignen sich daher zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen sowie zur Konservierung und Desinfektion von Materialien und kosmetischen Produkten, insbesondere auch zur Herstellung von festen oder flüssigen Formulierungen sowie zur Konservierung von Nahrungsmitteln und Getränken. Ausserdem eignen sich die Verbindungen zur antimikrobiellen Ausrüstung von technischen Anlagen und zur antimikrobiellen Wasserbehandlung.

EP 1 191 016 A1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue diquaternäre Ammoniumverbindungen, ein Verfahren zur Herstellung, die Verwendung als Antimikrobika gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Hefen, Pilze, und Algen, die Verwendung als Desinfektions- und Konservierungsmittel, sowie die Verwendung zur Herstellung von Formulierungen für den technischen, kosmetischen und hygienischen Einsatz.

[0002] Die erfindungsgemässen diquaternären Ammoniumverbindungen entsprechen der Formel



, worin

R_1 C₅-C₁₆-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₁₀-Alkyl,
 R_4 C₄-C₁₆-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₁₀-Alkyl,
 R_2, R_3, R_5 und R_6 unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, und
 A ein monovalentes Anion ist,

mit der Massgabe, dass, falls R_1 und R_4 Benzyl bedeuten und R_2, R_3, R_5 und R_6 identische Bedeutungen haben und Methyl oder n-Propyl sind, A nicht für Br⁻ oder J⁻ steht.

[0003] C₄-C₁₆-Alkyl sind unverzweigte oder verzweigte Alkylreste, wie z.B. n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Dodecyl, oder Hexadecyl.

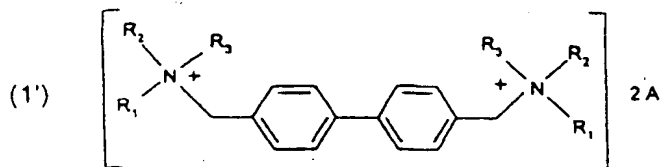
[0004] C₅-C₁₆-Alkyl sind unverzweigte oder verzweigte Alkylreste, wie z.B. Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Dodecyl, oder Hexadecyl.

[0005] Phenyl-C₁-C₁₀-Alkyl bedeutet z.B. Benzyl, Phenethyl, Phenylpropyl, Phenylisopropyl, Phenylbutyl, Phenylsek.-Butyl, Phenyltert.-Butyl, oder Phenyldecyl.

[0006] C₁-C₄-Alkyl sind unverzweigte oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl.

[0007] A bedeutet ein monovalentes Anion, z.B. ein Halogenidanion wie F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, oder eine anorganische oder organische Gruppe wie z.B. Hydrogencarbonat, Nitrat, Hydrogensulfat, Chlorat, Dihydrogenphosphat, Formiat, Acetat, oder p-Toluolhydrogensulfat. Bevorzugt als Halogenidanion ist hierbei Cl⁻.

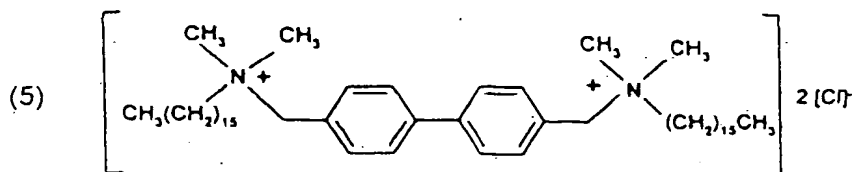
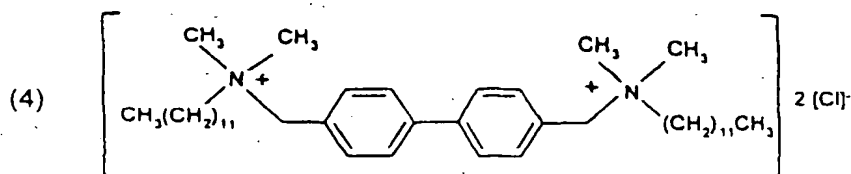
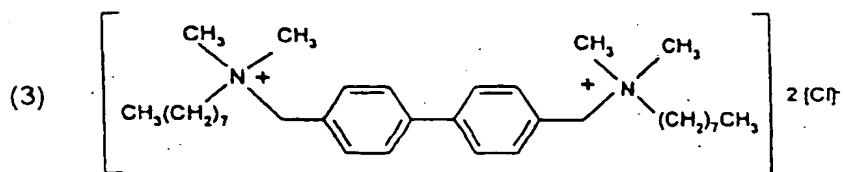
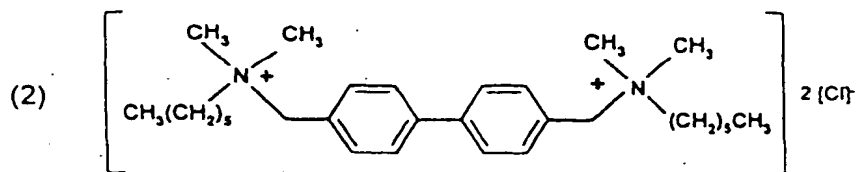
[0008] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 und R_6 können jeweils voneinander unabhängige Substituenten sein mit ihren angegebenen Bedeutungen. Bevorzugt sind diquaternäre Ammoniumverbindungen, in welchen R_4 und R_1, R_5 und R_2, R_6 und R_3 identisch sind, gemäss der Formel (1'):



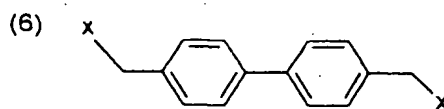
[0009] Interessant sind Verbindungen der Formel (1'), worin R_1 C₅-C₁₆-Alkyl, vorzugsweise unverzweigtes C₅-C₁₆-Alkyl, und insbesondere C₆-, C₈-, C₁₂- oder C₁₆-Alkyl bedeutet.

[0010] Weiterhin sind Verbindungen der Formel (1') interessant, worin R_2 und R_3 unabhängig voneinander unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, insbesondere eine CH₃-Gruppe bedeuten.

[0011] Ganz besonders interessant sind die genannten Verbindungen der Formel (1'), worin A ein Halogenidanion, insbesondere Cl⁻ bedeutet, vorzugsweise gemäss den Formeln

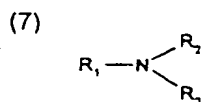


[0012] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der diquaternären Ammoniumverbindungen der Formeln (1) bzw. (1') besteht in einer Quaternierungsreaktion einer Biphenylverbindung der Formel



worin

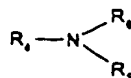
X Halogen wie F, Cl, Br, I, oder eine monovalente, anorganische oder organische, anionbildende Abgangsgruppe wie z.B. $-\text{CO}_3\text{H}$, $-\text{NO}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{ClO}_3$, $-\text{PO}_4\text{H}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$ bedeutet, mit einer Aminoverbindung der Formel



worin

R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, sowie mit einer weiteren Aminoverbindung der Formel

(8)



5 worin

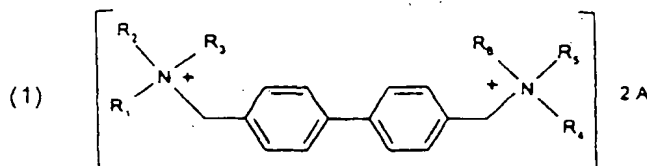
R_4 , R_5 und R_6 unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben.

10 **[0013]** Beim allgemeinen Verfahren zur Herstellung der diquaternären Ammoniumverbindung der Formel (1) wird die Reaktion der Biphenylverbindung (6) mit zwei unterschiedlichen Aminoverbindungen (7) und (8) durchgeführt, was zu einem Gemisch von bis zu drei verschiedenen Produkten führen kann, die man gewünschtenfalls beispielsweise mittels chromatographischer Methoden auftrennen kann.

15 **[0014]** Beim Verfahren zur Herstellung der diquaternären Ammoniumverbindung der Formel (1') wird die Reaktion der Biphenylverbindung (6) beispielsweise mit einer Aminoverbindung der Formel (7) vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel unter Erwärmung durchgeführt, wobei als Lösungsmittel beispielsweise Wasser, Alkohole wie z.B. MeOH, EtOH oder Isopropanol, Ketone wie z.B. Aceton oder DMF, DMSO, oder eine Mischung zweier oder mehrerer dieser Lösungsmittel möglich ist. Die Aminoverbindung (7) wird vorzugsweise in stöchiometrischem Verhältnis oder in stöchiometrischem Überschuss zur Biphenylverbindung (6) eingesetzt. Besonders geeignete Aminoverbindungen der Formel (7) sind solche, in welchen R_1 unverzweigtes C_5 - C_{16} -Alkyl, und R_2 und R_3 jeweils eine CH_3 -Gruppe bedeuten. Beispielsweise wird N,N'-Dimethylhexylamin in Wasser vorgelegt und auf ca. 60-90°C erwärmt. Anschliessend wird die Biphenylverbindung der Formel (6), worin X bevorzugt Halogen, und insbesondere -Cl bedeutet, beispielsweise Bis-(chloromethyl)-biphenyl, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Isopropanol, während ca. 40-80 Minuten zudosiert. Nach längerem Rühren (z.B. ca. 2 h) wird das Isopropanol bei ca. 80-110°C abdestilliert, wobei gleichzeitig Wasser zur Mischung zugetropft wird. Nach dem Einengen wird der Rückstand im Vakuum zur Trockene gebracht. Man erhält die diquaternäre Ammoniumverbindung, die im genannten Beispiel der Formel (2) entspricht. Nähere Einzelheiten über das erfindungsgemässe Herstellungsverfahren sind den entsprechenden Beispielen zu entnehmen.

25 **[0015]** Die beim Herstellungsverfahren eingesetzten Biphenylverbindungen der Formel (6) sind bekannt, oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden; beispielsweise nach der Blanc-Chloromethylierungsreaktion aus Biphenyl, Formaldehyd, und HCl in Gegenwart von ZnCl (z.B. DE-A-1793482).

30 **[0016]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung von diquaternären Ammoniumverbindungen der Formel



40 worin

R_1 und R_4 unabhängig voneinander C_4 - C_{16} -Alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_{10} -Alkyl,

45 R_2 , R_3 , R_5 und R_6 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, und

A ein monovalentes Anion ist,

als Antimikrobika, Desinfektionsmittel oder Konservierungsmittel.

50 **[0017]** Die diquaternären Ammoniumverbindungen zeigen eine ausgeprägte antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen grampositive und gramnegative Bakterien, gegen Bakterien der Hautflora, gegen Hefen und Schimmelpilze, sowie gegen Algen. Sie sind daher geeignet als Antimikrobika, als Desinfektions- und Konservierungsmittel.

[0018] Sie eignen sich insbesondere zur Desinfektion, Desodorierung, sowie der allgemeinen und antimikrobiellen Behandlung der Haut, der Schleimhaut, und der Haare, besonders zur Desinfektion von Händen, Wunden, und des Rachens. Es zeigt sich ausserdem, dass die antimikrobielle Wirksamkeit auch bei geringen Konzentrationen noch gewährleistet bleibt.

55 **[0019]** Sie sind ebenfalls geeignet zur Verwendung in festen oder flüssigen Formulierungen, wie z.B. Körperpflegemittel, Shampoos, Badezusätze, Haarpflegemittel, kosmetischen und medizinischen Seifen, Lotionen, Cremes, Deodorantien, oder Reinigungslösungen, für Reinigungs- oder Spüllösungen, beispielsweise zur oralen Anwendung in

Haushalten und im hygienischen Bereich, wie beispielsweise Krankenhäuser, Spitäler oder Arztpraxen, sowie für den Einsatz in Reinigungs- und Desinfektionsmitteln für Oberflächen im Haushalt, in der Industrie sowie im hygienischen Bereich.

[0020] Sie eignen sich weit r zur Ausrüstung von technischen Anlagen wie beispielsweise Kühlkreisläufe, Papierbehandlungsmaschinen, Schwimmbäder sowie zur antimikrobiellen Behandlung von Wasser zum Zwecke der Reduktion des Wachstums von Bakterien, Pilzen, Algen, und zur Schleimbekämpfung. Ausserdem eignen sie sich zur Konservierung von Materialien, wie z.B. Filtermaterialien für Luft- und Wasserfilter, textile Fasermaterialien wie z.B. Cellulosefasern, Baumwolle, Seide, Wolle, Polyamidfasern, Kunststoffe wie z.B. Verbundmaterialien, Katheter, Spritzen, sowie zur Konservierung von Papier, Holz, Leder, Farben und Lacken. Ausserdem eignen sie sich zur Konservierung von Nahrungsmitteln oder Getränken wie z.B. Bier.

[0021] Nachfolgend sind einige der genannten Anwendungen zur Herstellung von Formulierungen beispielhaft aufgeführt:

Ein Händedesinfektionsmittel hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0.01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
60 Gew.-% Isopropanol
0.1 Gew.-% Parfümöl, und
ad 100% Wasser

[0022] Ein Körperpflegemittel enthält beispielsweise 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der diquaternären Ammoniumverbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

[0023] Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben der diquaternären Ammoniumverbindung der Formel (1) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequestriermittel, Farbstoffe, Parfümöle, Verdickungs- bzw. Festigungsmittel (Konsistenzregler), Emollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessernde Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C₁₄-C₂₂-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

[0024] Das Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikuläre Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

[0025] Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikonöl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

[0026] Kosmetische Formulierungen können in verschiedenen Bereichen eingesetzt werden. Insbesondere kommen z.B. die folgenden Mittel in Betracht:

- Mittel zur Hautpflege, wie z.B. Hautwasch- und Reinigungsmittel in Form von stückförmigen oder flüssigen Seifen, Syndets oder Waschpasten;
- Badepräparate, wie z.B. flüssige (Schaumbäder, Milche, Duschpräparate) oder feste Badepräparate, wie z.B. Badetabletten und Badesalze;
- Hautpflegemittel, wie z.B. Hautemulsionen, Mehrfachemulsionen oder Hautöle;
- Dekorative Körperpflegemittel, wie z.B. Gesichts-Make-Ups in Form von Tages- oder Pudercremes, Gesichtspuder (lose und gepresst), Rouge oder Creme-Make-Ups, Augenpflegemittel, wie z.B. Lidschattenpräparate, Wimperntusche, Eyeliner, Augencremes oder Eye-Fix-Cremes; Lippenpflegemittel, wie z.B. Lippenstift, Lip Gloss, Lippenkonturstift, Nagelpflegemittel, wie Nagellack, Nagellackentferner, Nagelhärter, oder Nagelhautentferner;
- Intimpflegemittel, wie z.B. Intim-Waschlotionen oder Intimsprays;
- Fusspflegemittel, wie z.B. Fussbäder, Fusspuder, Fusscremes bzw. Fussbalsame, spezielle Deomittel und Antitranspirantien oder hornhautbeseitigende Mittel;
- Lichtschutzmittel, wie Sonnenmilche, -lotionen, -cremes, -öle, Sun-blockers oder Tropicals, Vorbräunungspräparate oder After-sun-Präparate;
- Hautbräunungsmittel, wie z.B. Selbstbräunungscremes;
- Depigmentierungsmittel, wie z.B. Präparate zur Hautbleichung oder Mittel zur Hautaufhellung;
- Insektenabweisende Mittel ("Repellents"), wie z.B. Insektenöle, -lotionen, -sprays, oder -stifte;
- Deodorantien, wie Deosprays, Pumpsprays, Deogelee, -stifte oder -roller;
- Antitranspirantien, wie z.B. Antitranspirantstifte, -cremes oder -roller;

- Mittel zur Reinigung und Pflege von unreiner Haut, wie z.B. Syndets (fest oder flüssig), Peeling- oder Scrubb-Präparate oder Peeling-Masken;
- Haarentfernungsmittel in chemischer Form (Depilation), wie z.B. Haarentfernungspulver, flüssige Enthaarungsmittel, cremige oder pastöse Enthaarungsmittel, Enthaarungsmittel in Gelform oder Aerosolschäume;
- 5 - Rasiermittel, wie z.B. Rasierseife, schäumende Rasiercremes, nichtschäumende Rasiercremes, -schäume, -gele, Preshave-Präparate für die Trockenrasur, Aftershaves oder Aftershave-Lotionen;
- Duftmittel, wie z.B. Duftwässer (Eau de Cologne, Eau de Toilette, Eau de Parfum, Parfum de Toilette, Parfüm), Parfümöle oder Parfümcremes;
- 10 - Mittel zur Zahn-, Zahnersatz- und Mundpflege, wie z.B. Zahncremes, Gel-Zahncremes, Zahnpulver, Mundwasserkonzentrate, Anti-Plaque-Mundspülungen, Prothesenreiniger oder Prothesenhaftmittel;
- Kosmetische Mittel zur Haarbehandlung, wie z.B. Haarwaschmittel in Form von Shampoos, Haarkonditioniermittel, Haarpflegemittel, wie z.B. Vorbehandlungsmittel, Haarwasser, Frisiercremes, Frisiergele, Pomaden, Haarspülungen, Kurpackungen, Intensivhaarkuren, Mittel zur Haarverformung, wie z.B. Wellmittel zur Herstellung von Dauerwellen (Heisswelle, Mildwelle, Kaltwelle), Haarglättungspräparate, flüssige Haarfestiger, Haarschäume, Haarsprays, Blondiermittel, wie z.B. Wasserstoffperoxidlösungen, aufhellende Shampoos, Blondiercremes, Blondierpulver, Blondierbreie oder -öle, temporäre, semitemporäre oder permanente Haarfärbemittel, Präparate mit selbstoxidierenden Farbstoffen, oder natürliche Haarfärbemittel, wie Henna oder Kamille.

20 [0027] Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

- 0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
- 0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,
- 1 bis 10 Gew.-% Stearinsäure
- ad 100% Seifengrundlage, wie z. B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

25

[0028] Ein Shampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

- 0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
- 12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,
- 30 4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,
- 3,0 Gew.-% NaCl und
- ad 100% Wasser.

35 [0029] Ein Deodorant hat z. B. die folgende Zusammensetzung:

- 0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
- 60 Gew.-% Ethanol,
- 0,3 Gew.-% Parfümöl, und
- ad 100 % Wasser.

40

[0030] Eine orale Zusammensetzung enthält beispielsweise 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

[0031] Beispiel für eine orale Zusammensetzung:

- 45 10 Gew.% Sorbitol,
- 10 Gew.-% Glycerin,
- 15 Gew.-% Ethanol,
- 15 Gew.-% Propylenglykol,
- 0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat,
- 50 0,25 Gew.-% Natriummethylcocyltaurat,
- 0,25 Gew.-% Polyoxypropylen/Polyoxyethylen-Blockcopolymer,
- 0,10 Gew.-% Pfefferminzgeschmacksstoff,
- 0,1 bis 0,5 Gew.-% einer Verbindung der Formel (1), und
- 48,6 Gew.-% Wasser.

55

[0032] Die orale Zusammensetzung kann z.B. in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder einer wässrigen Zubereitung (Mundwasser) vorliegen.

[0033] Weiterhin kann die orale Zusammensetzung Verbindungen enthalten, die Fluoridionen frei setzen, die gegen

die Bildung von Karies wirksam sind, z.B. anorganische Fluoridsalze, wie z.B. Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumfluorid oder organische Fluoridsalze, wie z.B. Aminfluoride.

[0034] Die Verbindungen können insbesondere in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion, sowie zur Desinfektion harter Oberflächen eingesetzt werden.

5 **[0035]** Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
3,0 Gew.-% Octylalkohol 4EO
1,3 Gew.-% Fettalkohol C₈-C₁₀-Polyglucosid
10 3,0 Gew.-% Isopropanol
ad 100 % Wasser.

[0036] Ein Allzweckreiniger hat z.B. folgende Zusammensetzung:

15 0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
2,9 Gew.-% Cocamidopropylbetain
3,0 Gew.-% Lauraminoxid
4,2 Gew.-% Natriumlauryl ethersulfat
4,0 Gew.-% Natriumcitrat
20 3,0 Gew.-% Natriumcarbonat
3,0 Gew.-% Ethanol
ad 100 % Wasser.

[0037] Ein Allesreiniger hat z.B. folgende Zusammensetzung:

25 0,1 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
2,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain
3,0 Gew.-% Lauraminoxid
6,0 Gew.-% Laurylalkohol 9 EO
30 4,0 Gew.-% Natriumcitrat
3,0 Gew.-% Natriumcarbonat
5,0 Gew.-% Natriumcumolsulfonat
3,0 Gew.-% Ethanol
ad 100 % Wasser.

[0038] Ein Badreiniger hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
1,7 Gew.-% Octylalkohol 4 EO
40 3,5 Gew.-% Fettalkohol C₈-C₁₀-Polyglucosid
4,8 Gew.-% Zitronensäure
4,0 Gew.-% Essigsäure
ad 100 % Wasser.

45 **[0039]** Ein Geschirrspülmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,1 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)
15,0 Gew.-% Fettalkohol C₈-C₁₀-Polyglucosid
7,0 Gew.-% Laurylalkohol 9 EO
50 5,0 Gew.-% Natriumcumolsulfonat
3,0 Gew.-% Zitronensäure
1,0 Gew.-% Natriumchlorid
3,5 Gew.-% Natriumsulfat
ad 100 % Wasser.

55 **[0040]** Ein weiteres Geschirrspülmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)

10,0 Gew.-% Natrium C₁₄-C₁₇-Alkyl-sec.sulfonat
 20,0 Gew.-% Fettalkohol C₈-C₁₀-Polyglucosid
 3,0 Gew.-% Laurylalkohol 9 EO
 5,0 Gew.-% Natriumcumolsulfonat
 3,0 Gew.-% Zitronensäure
 ad 100 % Wasser.

[0041] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Darin bedeuten Teile Gewichtsteile, soweit nichts anderes angegeben ist.

[0042] Beispiele zur Synthese der diquaternären Ammoniumverbindungen der Formeln (2) bis (4):

Beispiel 1: 4,4'-Bis-(N,N-dimethyl-N-hexyl-ammoniummethyl)-biphenyl-dichlorid (2)

[0043] 25.85 g N,N'-Dimethylhexylamin (0.208 mol) wird in ca. 50 ml Wasser emulgiert und auf ca. 75°C erwärmt. Anschliessend wird eine Suspension von 25.1 g 4,4'-Bis-(chloromethyl)-biphenyl (0.1 mol) in 150 ml Isopropanol während 1 h zudosiert, wobei der pH-Wert der Mischung von anfänglich 9.4 auf 7.3 fällt. Die Mischung wird bei ca. 75-81 °C etwa 2 h gerührt, und das Isopropanol anschliessend unter Erhitzen auf ca. 81-100°C abdestilliert, wobei gleichzeitig kontinuierlich 300 ml Wasser zur Mischung zugetropft werden. Die gelbliche Lösung wird durch Zugabe von Wasser auf ein Gewicht von 510 g eingestellt (entspricht einer 10 %-igen Lösung). Die Hälfte der Lösung wird nach dem Einengen im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand ergibt nach dem Pulverisieren 26.6 g eines weisslichen Pulvers.

[0044] Die Elementaranalyse ergibt für C₃₀H₅₀N₂Cl₂ folgende Werte:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>	<u>H₂O</u>
berechnet:	70.42 %	10.24 %	5.47 %	13.86 %	-
gefunden:	67.4 %	9.9 %	5.2 %	13.7 %	3.4 %

Beispiel 2: 4,4'-Bis-(N,N-dimethyl-N-octyl-ammoniummethyl)-biphenyl-dichlorid (3):

[0045] Es wird verfahren wie unter Beispiel 1 beschrieben, wobei anstelle von N,N'-Dimethylhexylamin eine äquimolare Menge an N,N'-Dimethyloctylamin verwendet wird.

Beispiel 3: 4,4'-Bis-(N,N-dimethyl-N-dodecyl-ammoniummethyl)-biphenyl-dichlorid (4):

[0046] Es wird verfahren wie unter Beispiel 1 beschrieben, wobei anstelle von N,N'-Dimethylhexylamin eine äquimolare Menge an N,N'-Dimethyldodecylamin verwendet wird.

Beispiel 4: 4,4'-Bis-(N,N-dimethyl-N-hexadecyl-ammoniummethyl)-biphenyl-dichlorid (5):

[0047] Es wird verfahren wie unter Beispiel 1 beschrieben, wobei anstelle von N,N'-Dimethylhexylamin eine äquimolare Menge an N,N'-Dimethylhexadecylamin verwendet wird.

[0048] Bei allen vier Beispielen wird jeweils ein weissliches Pulver erhalten.

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK-Wert)

[0049] Zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit der erfindungsgemässen Verbindungen wird wie folgt vorgegangen:

Nährmedium:

[0050]

- Casein-Sojamehl-Pepton-Bouillon zur Herstellung der Vorkulturen der Testbakterien und Hefe.
- Sabouraud-Agar zur Vorkultur von *Aspergillus niger*.
- Mueller Hinton Agar zur Bestimmung des MHK-Wertes von Bakterien.
- Sabouraud-Agar zur Bestimmung des MHK-Wertes von *Aspergillus niger* und *Candida albicans*.
- Deionisiertes Wasser oder EtOH als Lösungsmittel.

Beispiele für Testkeime:**[0051]**

Bakterien: Staphylococcus hominis DSM 20328 Escherichia coli NCTC 8196

Hefe: Candida albicans ATCC 10231

Schimmelpilz: Aspergillus niger ATCC 6275

Durchführung:

[0052] Die Testsubstanzen werden in deionisiertem Wasser oder in Ethanol vorgelöst und in einer Verdünnungsreihe in 47-50°C warmem Agar eingearbeitet.

[0053] Der Schimmelpilz wird auf Sabouraud-Agar angezüchtet und mit 0,85 % Kochsalzlösung, welche 0,01% Triton X-100 enthält, abgeschwämmt.

[0054] Bakterien und Hefe in Casein-Sojamehl-Pepton-Bouillon werden 18-24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Alle Testkeime werden mit 0,85 %iger Kochsalzlösung auf eine Keimzahl von 10^6 - 10^7 KBE/ml eingestellt.

[0055] Jeweils 10 µl einer Keimsuspension wird auf die Agarplatten pipettiert, welche die Testsubstanz enthält. Die Testansätze werden anschliessend 2 Tage bei 37°C (Bakterien und Hefe) bzw. 3 Tage bei 28°C (Aspergillus niger) inkubiert. Zur Kontrolle des Einflusses der verwendeten Lösungsmittel (deionisiertes Wasser, Ethanol) werden zusätzlich Keimsuspensionen auf Agarplatten ohne Testsubstanzen inkubiert (Kontrollplatten).

[0056] Nach der Inkubation wird das Wachstum der Mikroorganismen auf den Testsubstanzen verglichen mit den Kontrollplatten. Als minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert) wird diejenige Substanzkonzentration angegeben, bei der (verglichen mit den Kontrollplatten) eine deutliche Wachstumshemmung der Testkeime festzustellen ist.

[0057] Die ermittelten mikrobiologischen Daten sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1:

MHK-Werte in ppm bei verschiedenen Mikroorganismen				
Verbindung der Formel	S. hominis	E. coli	C. albicans	A. niger
(2)	50	5	50	2.5
(3)	5	1	10	2.5
(4)	10	250	25	100
(5)	100	1000	500	1000

Suspensionstest zur Bestimmung der bakteriziden Aktivität nach europäischem Standard gemäss EN 1276Testkeime:

[0058] Staphylococcus aureus ATCC 6538.

Testsubstanzen:

[0059] 2000 ppm Lösung der Verbindung der Formel (2) und (3) in sterilem, deionisiertem Wasser.

Kontaktzeit:

[0060] 5 Minuten bei 20°C (+/-1 °C).

Inaktivierungsmedium nach der Kontaktzeit:

[0061] D/E Neutralisierungslösung ("Dey-Engley neutralization solution"; bestehend aus 0.1 % Natriumthioglycolat, 0.6 % Natriumthiosulfat, 0.5 % Tween 80, sowie 0.7 % Lecithin, ad 100 % sterilem, deionisiertem Wasser).

Nährmedium:

[0062] Casein-Sojamehl-Pepton-Agar mit Lecithin, L-Histidin, und Tween 80 als Inaktivierungsmittel (Merckoplate

No. 18360, Merck-Darmstadt).

Inkubation der Testplatten:

5 [0063] 24-48 Stunden bei 37°C.

Zubereitung der Vorkultur:

10 [0064] Die Bakterienkulturen werden auf Casein-Sojamehl-Pepton Schrägagar angezüchtet und 18-24 Stunden bei 37°C inkubiert. Sie werden anschliessend mit Wasser abgeschwämmt und auf eine Keimzahl von 1.5×10^8 - 5×10^8 KBE/ml eingestellt.

Durchführung

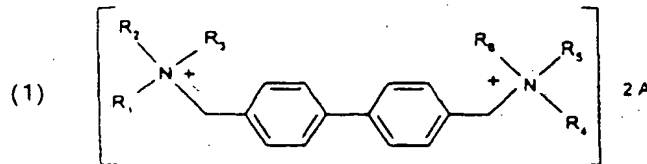
15 [0065] Alle für den Test benötigten Reagentien werden zuerst bei 20°C (+/- 1 °C) äquilibriert. 1.0 ml 0.3 % Rinder-serumalbumin (in deionisiertem Wasser) wird in ein Teströhrchen gegeben. Nach der Zugabe von 1.0 ml Keimsuspension (1.5×10^8 - 5×10^8 KBE/ml) wird die Lösung gemischt und während 2 Minuten (+/- 10 Sekunden) bei 20°C gehalten. Dann werden 8.0 ml von der Testsubstanz (2000 ppm Lösung in Wasser) zugegeben. Die Mischung wird für 5 Minuten bei 20°C (+/- 1 °C) inkubiert. Anschliessend werden jeweils 1.0 ml der Mischung in ein Röhrchen gegeben, welches 8.0 ml an Inaktivierungsmedium (D/E Neutralisierungslösung) und 1.0 ml an deionisiertem Wasser enthält. Die Mischung wird anschliessend 5 Minuten (+/- 10 Sekunden) bei 20°C (+/- 1 °C) gehalten, und sodann 1.0 ml davon in eine Petrischale transferiert und mit 15 ml geschmolzenem Casein-Sojamehl-Pepton-Agar gemischt, welcher 3 % Tween 80, 0.3 % Lecithin, und 0.1 % L-Histidin enthält. Die Agarplatten werden 24-48 Stunden bei 37°C (+/- 1 °C) inkubiert. Nach der Inkubationszeit wird die Anzahl an Kolonien gezählt, und als logarithmische Reduktion (log 10) der Bakterien angegeben. Die Resultate sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2:

Suspensionstest nach EN 1276 mit Staphylococcus aureus	
Konzentration der jeweiligen Testsubstanz: 1600 ppm	
Kontaktzeit: jeweils 5 Minuten	
Logarithmische Reduktion; angegebener Wert in log 10	
Verbindung der Formel	Staphylococcus aureus
(2)	5.6
(3)	5.6

Patentansprüche

40 1. Diquaternäre Ammoniumverbindungen der Formel



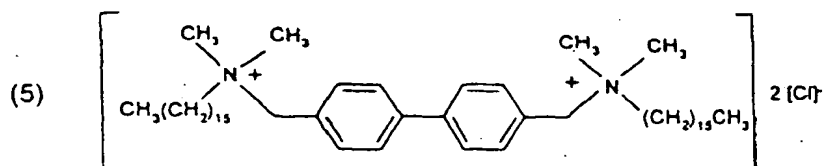
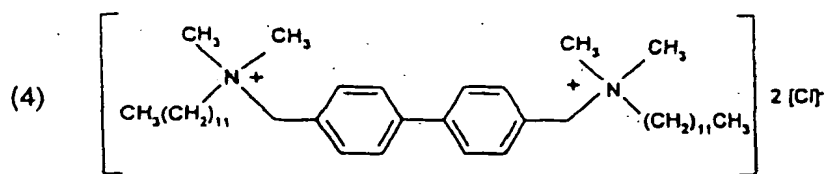
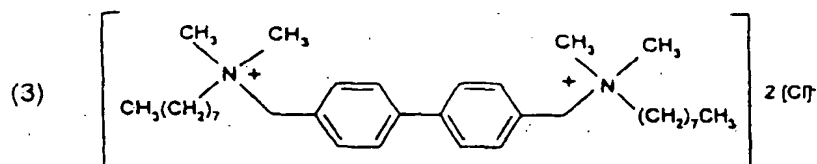
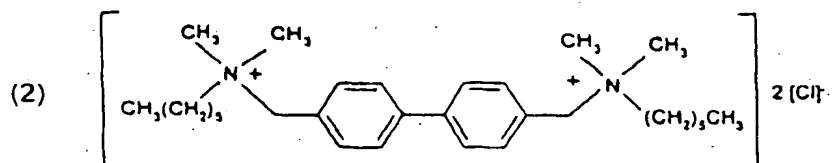
50 worin

55 R₁ C₅-C₁₆-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₁₀-Alkyl,
 R₄ C₄-C₁₆-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₁₀-Alkyl,
 R₂, R₃, R₅ und R₆ unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, und
 A ein monovalentes Anion ist,

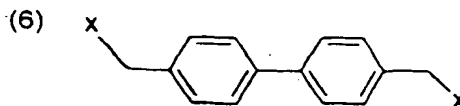
mit der Massgabe, dass, falls R₁ und R₄ Benzyl bedeuten und R₂, R₃, R₅ und R₆ identische Bedeutungen haben

und Methyl oder n-Propyl sind, A nicht für Br⁻ oder J⁻ steht.

2. Diquaternäre Ammoniumverbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₄ und R₁, R₅ und R₂, und R₆ und R₃ identisch sind, und dass A ein Halogenidanion oder eine anorganische oder organische anionische Gruppe bedeutet.
3. Diquaternäre Ammoniumverbindungen nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ C₅-C₁₆-Alkyl bedeutet.
4. Diquaternäre Ammoniumverbindungen nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ unverzweigtes C₅-C₁₆-Alkyl, vorzugsweise unverzweigtes C₆-, C₈-, C₁₂-, oder C₁₆-Alkyl bedeutet.
5. Diquaternäre Ammoniumverbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₂ und R₃ unabhängig voneinander unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl bedeuten.
6. Diquaternäre Ammoniumverbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** A [Cl]⁻ bedeutet.
7. Diquaternäre Ammoniumverbindungen nach Anspruch 5 und 6, der Formeln

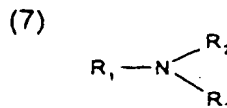


8. Verfahren zur Herstellung einer diquaternären Ammoniumverbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** man eine Biphenylverbindung der Formel



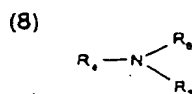
worin

X Halogen oder eine monovalente, anorganische oder organische, anionbildende Gruppe bedeutet, mit einer Aminoverbindung der Formel



worin

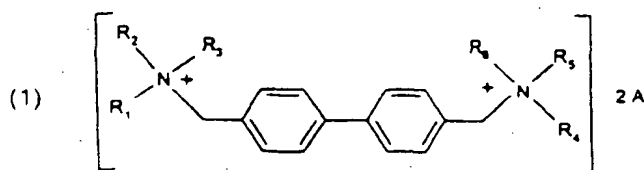
R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und mit einer weiteren Aminoverbindung der Formel



worin

R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in einer Quaternierungsreaktion umgesetzt.

9. Verwendung von diquaternären Ammoniumverbindungen der Formel



worin

R₁ und R₄ unabhängig voneinander C₄-C₁₆-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₁₀-Alkyl, R₂, R₃, R₅ und R₆ unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, und A ein monovalentes Anion ist,

als Antimikrobika, Desinfektionsmittel oder Konservierungsmittel.

10. Verwendung nach Anspruch 9, zur antimikrobiellen Behandlung, Desodorierung oder Desinfektion der Haut, Schleimhäute oder Haare.

11. Verwendung nach Anspruch 9, zur antimikrobiellen Ausrüstung von technischen Anlagen, zur Wasserbehandlung, insbesondere von Kühlkreisläufen, Papierbehandlungsmaschinen oder Schwimmbädern, oder zur Konservierung von Materialien, insbesondere von Nahrungsmitteln oder Getränken.

12. Verwendung nach Anspruch 9, zur Herstellung einer Formulierung für den technischen, kosmetischen oder hygienischen Einsatz.

13. Verwendung nach Anspruch 9, zur Herstellung einer Flüssigformulierung zur oralen Anwendung.

14. Verwendung nach Anspruch 12, zum Einsatz in kosmetischen Produkten, zum Einsatz in Reinigungs- oder Desinfektionsmitteln für den Haushalt, für die Industrie oder für den hygienischen Bereich.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 81 0884

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A	SALVINO J M ET AL: "Structure activity relationships of non-peptide bradykinin B2 receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, Bd. 5, Nr. 4, 16. Februar 1995 (1995-02-16), Seiten 357-362, XP004135748 ISSN: 0960-894X * Beispiel 6 *	1	C07C211/63 A01N33/12 A61K7/48 A61K31/14 A61P31/04
A	KHANNA N. M. ET AL: "Studies in synthetic neuromuscular blocking agents - (IV) Synthesis of some bisalkyl onium, piperidinium, and morpholinium dihalides" J. SCI. IND. RES., Bd. 14B, 1955, Seiten 214-217, XP000981616 * Seite 217 *	1	
A	EP 0 825 175 A (NICCA CHEMICAL CO) 25. Februar 1998 (1998-02-25) * Ansprüche *	1,8-14	
A	US 3 471 560 A (BAUMAN ROBERT ANDREW) 7. Oktober 1969 (1969-10-07) * Ansprüche *	1,8-14	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG		16. Oktober 2001	Sánchez García, J.M.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPC: CHM 1503 03 B2 (PDA/C2)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 81 0884

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

16-10-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0825175	A	25-02-1998	JP	3047962 B2		05-06-2000
			JP	10114604 A		06-05-1998
			DE	69705176 D1		19-07-2001
			DE	69705176 T2		11-10-2001
			EP	0825175 A1		25-02-1998
			KR	253451 B1		15-04-2000
<hr/>						
US 3471560	A	07-10-1969	KEINE			
<hr/>						

EPO FORM P1401

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)